Kistik Fibrozlu Hastaların Solunum Yollarından İzole Edilen Mikroorganizmaların Fenotipik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Phenotypic Characteristics of Microorganisms Isolated From Respiratory Tract of the Patients With Cystic Fibrosis

Selin Büdeyri[1], Yasemin Zer[1], Özlem Keskin[2], Sevgi Bilgiç-Ertan[2]

[1]Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

[2]Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Kistik fibroz (KF)'da akciğer infeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar önce üst solunum yolu mukozasında kolonize olmakta, buradan akciğere geçmektedir. Bu çalışmada kistik fibrozlu hastalarda üst solunum yolunda kolonize olmuş patojenlerin saptanması ve bu bakterilerde gözlenen fenotipik değişikliklerin irdelenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Mayıs 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Polikliniğinden daha önce konulmuş KF tanısıyla takip edilmekte olan (Grup I) veya KF tanısı yeni konularak takip edilmeye başlanmış olan (Grup II) hastalardan alınan solunum yolu (boğaz sürüntüsü veya balgam) örnekleri değerlendirildi. Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve Bruker MALDI Biotyper™ (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatize sistemi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmada 123 hastaya ait 500 solunum yolu örneği değerlendirildi. Örneklerin 218 (%43.6)'inde 232 farklı patojen mikroorganizma izole edildi. 96 (%18.3) *Staphylococcus aureus* ve 62 (%11.8) *Pseudomonas aeruginosa* en sık izole edilen mikroorganizmalar olarak bulundu. 16 *S. aureus* izolatında, küçük koloni varyantı ve 24 *P. aeruginosa* izolatında ise mukoid koloni biçiminde fenotipik farklılık saptandı. Fenotipik farklılık saptanan izolatların tümü Grup II'de yer alan hastalardan izole edilmişti.

Sonuçlar: KF hastalarında hastalık süresi uzadıkça solunum yollarında kolonize olan bakterilerde immün sistemi yanıltan ya da immün sistemden kaçmalarını sağlayan fenotipik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin saptanması

Abstract

Objective: Microorganisms that cause lung infections in cystic fibrosis (CF) are initially colonized in the upper respiratory tract mucosa and then pass into the lungs. In this study, we aimed to determine the pathogens colonized in the upper respiratory tract and the evaluation of phenotypic changes observed in these bacteria in patients with cystic fibrosis.

Methods: Between May 2016 and May 2017 the routine respiratory tract samples (throat swab or sputum) taken from the patients who were under follow-up with a previously diagnosed CF (Group I) or who were started to be followed up for a newly diagnosed CF (Group II) were evaluated in the Gaziantep University Şahinbey Research and Practice Hospital Pediatric Immunology and Allergy Outpatient Clinic. Conventional methods and Bruker MALDI Biotyper™ (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) automated system were used to identify bacteria.

Results: 500 respiratory tract samples from 123 patients were evaluated in the study. In 218 (43.6%) of the samples, 232 different pathogenic bacteria was isolated. 96 (18.3%) *Staphylococcus aureus* and 62 (11.8%) *Pseudomonas aeruginosa* were found as the most frequently isolated microorganisms. Phenotypic differences were detected in 16 *S. aureus* isolates as small colony variants and 24 *P. aeruginosa* isolates as mucoid colony producers. All of the isolates with phenotypic differences were isolated from patients in Group II.

Conclusions: In CF patients, depending on the prolongation of the disease duration, phenotypic changes misleading the immune system or escaping from it occur in bacteria that are colonize the respiratory tract. Detection of these changes may

ORCID iDs of the authors: S.B. 0000-0001-6869-414X; Y.Z. 0000-0002-9078-9900; Ö.K. 0000-0002-3061-7832; S.B.E. 0000-0003-0561-3343

Cite this article as: Büdeyri S, Zer Y, Keskin Ö, Bilgiç Ertan S. [Evaluation of phenotypic characteristics of microorganisms isolated from respiratory tract of the patients with cystic fibrosis]. *Klimik Derg.* 2019; 32(2): 178-81. Turkish.

XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (16-20 Kasım 2016, Antalya)'nde bildirilmiştir.
Presented at the XXXVIIth Turkish Congress of Microbiology (16-20 November 2016, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Yasemin Zer, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şehitkamil, Gaziantep, Türkiye
E-posta/E-mail: yaseminzer@hotmail.com

(Geliş / Received: 14 Eylül / September 2018; Kabul / Accepted: 4 Mart / March 2019)
DOI: 10.5152/kd.2019.39

kolonizasyondan koruyucu medikal yaklaşımların oluşturulabilmesi açısından önemli olabilir.
Klimik Dergisi 2019; 32(2): 178-81.

Anahtar Sözcükler: Kistik fibroz, solunum yolu infeksiyonları, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus.*

be important in order to establish medical approaches to prevent colonization.
Klimik Dergisi 2019; 32(2): 178-81.

Key Words: Cystic fibrosis, respiratory tract infections, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus.*

Giriş

Kistik fibroz (KF), başta solunum sistemi olmak üzere üreme sistemi, gastrointestinal sistem, ter bezleri, pankreas ve karaciğer gibi birçok organı etkileyen, 2000-3500 canlı doğumda bir rastlanan, otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (1,2). KF geni 7. kromozomda yer almakta olup, kodladığı protein, hücrelerin apikal yüzeyinde klor kanalı olarak görev yapar. Bu gende meydana gelecek mutasyonlar, klor transportundan sorumlu protein yapısında değişimlere, hücre membranından su ve tuz transportunda defekte yol açar. KF'de klor transportundaki defekt, solunum yolları başta olmak üzere birçok ekzokrin dokunun salgısal içeriğinde değişikliklere yol açar. Bu değişiklik akciğerlerde viskoelastisitenin artması ve epitelyal örtü sıvısının daha tuzlu olmasıyla birlikte çeşitli infeksiyon ajanlarının kolonizasyonuna neden olur. Akciğerlerde visköz müküs, bakteriler ve inflamasyon süreci, bronş obstrüksiyonlarına ve zamanla kronik akciğer hastalığına neden olur (3,4).

KF hastalarında en önemli mortalite nedenlerinden olan akciğer infeksiyonları genellikle bakterilerin kolonizasyonuyla başlar. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* bu gruptaki hastalarda en sık rastlanan solunum yolu patojenleridir. Bu çalışma, pediyatrik yaş grubundaki KF hastalarının solunum yolu örneklerinde hangi patojenlerin en sık kolonizan olduğunun saptanması amacıyla yapılmıştır. Ayrıca bakterilerin immün sistemden kaçışını sağlayan veya bakteriyel virülansla ilgili bazı fenotipik değişikliklerin (*S. aureus*'ta küçük koloni varyantları, *P. aeruginosa*'da alginat üreten mukoid izolatlar) saptanması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Hastalar: Çalışmaya Mayıs 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Polikliniğinde izlenen KF hastaları dahil edildi. Çalışma öncesinde 18 Nisan 2016 tarih ve 2016/123 sayılı Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı.

Çalışma grubunu 123 KF hastası oluşturdu. KF tanısı, klinik bulgular, ter testi ve gen mutasyonu esas alınarak Kistik Fibroz Tanı ve Tedavi Rehberi kriterlerine göre konuldu (5). Hastalar poliklinik takibinde olanlar (Grup I) ve yeni tanı alarak takibe girenler (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bakteriyolojik kültür için alınan örnekler: Hastalardan rutin olarak alınan boğaz sürüntüsü veya çıkarabilenlerden elde edilen balgam örnekleri değerlendirildi. Örnek alma sıklığı, klinik ve laboratuvar bulguları, büyüme grafikleri vb. bulgular değerlendirilerek belirlendi. Örnek alma sıklığı, ardışık olarak 4 hafta arayla alınan 2-3 örnekte [1] normal flora ürediyse 3 ayda bir kez; [2] patojen bir mikroorganizma saptanmışsa, 2-3 haftada bir; antibiyotik kullanımı sonrası ise ayda bir kez olacak şekilde uygulandı.

Boğaz sürüntüsü örnekleri, koyun kanlı agar ve "eosin methylene blue" (EMB) agarına; balgam örnekleri, koyun kanlı agar, EMB agarı ve çikolata agarına ekildi. Ekim yapılan kanlı agar ve EMB agarı plakları normal atmosferik koşullarda, çikolata agarı plakları %5 CO_2'li etüvde, 20-24 saat 36±2°C'de inkübe edildi.

Bakterilerin tanımlanması: Bakterilerin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler (koloni morfolojisi, Gram boyaması, katalaz testi, koagülaz testi, oksidaz testi) ve Bruker MALDI Biotyper™ (Becton Dickinson, Sparks, MD, ABD) otomatize sistemi kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme: Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows. Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standard sapma ve yüzde dağılımları verildi. İkili değişkenlerin sayısal verilerle karşılaştırılmasında bağımsız değişkenler *t*-testi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar %95 ($p<0.05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 123 hastanın 61 (%49.6)'i kız ve 62 (%50.4)'si erkekti. Grup I'de 86 (%69.9) hasta, Grup II'de 37 (%30.1) hasta yer aldı. Grup I'deki hastaların 38 (%44.2)'i kız, 48(%55.8) erkek; Grup II'deki hastaların 23 (%62.2)'ü kız, 14 (%.37.8)'ü erkekti. Grup I ve Grup II arasında cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ($p=0.067$). Hastalar 0-18 (4.37±4.57) yaş aralığındaydı. Grup I ve Grup II'de yaş ortalaması sırasıyla 1-18 yıl (5.8±4.35) ve 0-16 yıl (1.05±3.13) olarak bulundu. Grup I'de yer alan hastaların yaş ortalamasının Grup II'den anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). Hastaların hastalık süresi, Grup I için 3 ay-17 yıl, Grup II için 1-12 ay arasında değişmekteydi.

Kültür sonuçlarının değerlendirilmesi: Çalışma süresince toplam 123 hastadan 500 kez solunum yolu örneği alındı ve incelendi. Çalışma süresince hastalardan 1-12 kez (ortalama 3.68) örnek alındığı saptandı.

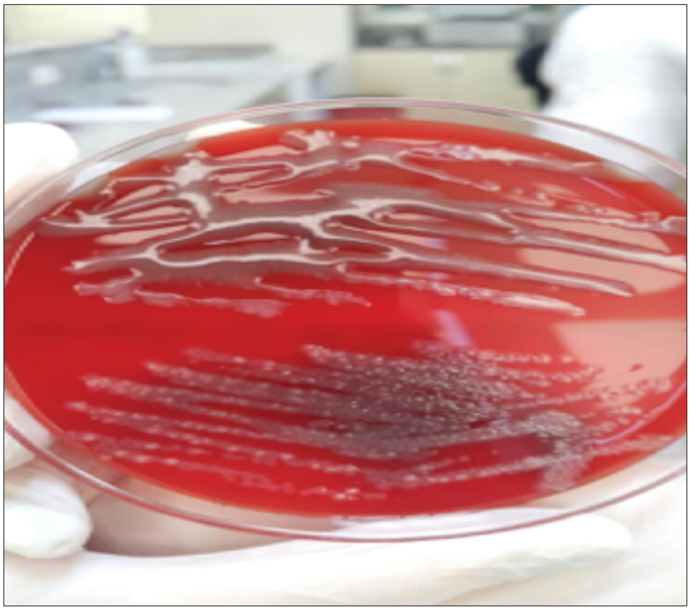
İncelenen örneklerin 471 (%94.2)'i boğaz sürüntüsü ve 29 (%5.8)'u balgamdı. Örneklerin 282 (%56.4)'si normal flora olarak değerlendirildi. 218 (%43.6) örnekte, 242 patojen bakteri saptandı. Örneklerde saptanan mikroorganizmaların dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

96 (%18.3) *S. aureus* ve 62 (%11.8) *P. aeruginosa,* en sık izole edilen patojenlerdi. 54 (%10.3) bakteri ise *Enterobacteriaceae* ailesindendi. 123 hastanın 29 (%23.5)'unda *P. aeruginosa*, 41 (%33.3)'inde *S. aureus*'un en az bir kez ürediği saptandı.

Tüm hastaların 39'unda hiç patojen bakteri saptanmayıp alınan tüm örnekler normal flora olarak seyretti. Kültürleri normal flora olarak seyreden 39 hastanın 25 (%29.01)'i Grup I, 14 (%37.8)'ü Grup II'ye ait hastalardı. Normal floranın sürekliliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Örnek alma sıklığına ait belirtilmiş olan kriterlere göre normal flora saptanan hastaların hiçbiri pro-

Tablo 1. Örneklerde Saptanan Mikroorganizmaların Dağılımı

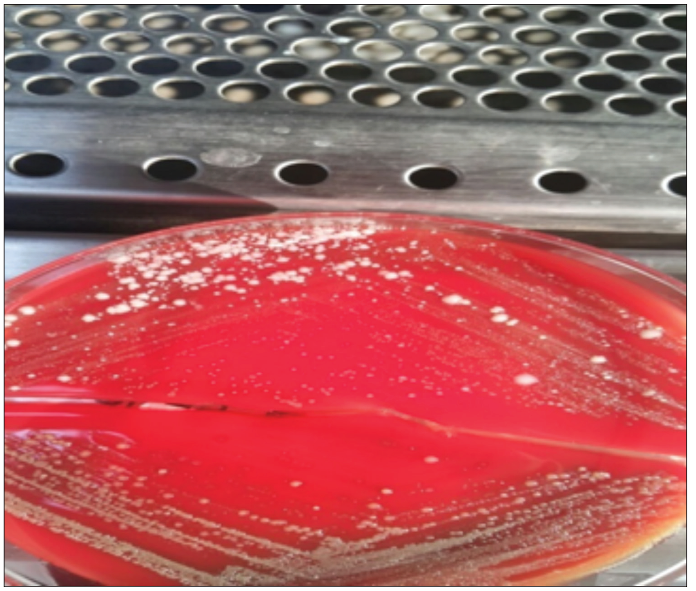
Bakteri Türleri	Grup I Sayı	(%)	Grup II Sayı	(%)	Toplam Sayı	(%)	*p*
Normal flora bakterileri	226	(54.6)	56	(50.9)	282	(53.8)	>0.05
Staphylococcus aureus	81	(19.6)	15	(13.6)	96	(18.3)	<0.05
Pseudomonas aeruginosa	54	(13)	8	(7.3)	62	(11.8)	<0.05
Escherichia coli	16	(3.9)	8	(7.3)	24	(4.6)	<0.05
Klebsiella pneumoniae	5	(1.2)	11	(10)	16	(3.1)	<0.05
Streptococcus pyogenes	11	(2.7)	1	(0.9)	12	(2.3)	<0.05
Acinetobacter junii	5	(1.1)	2	(1.8)	7	(1.3)	>0.05
Acinetobacter baumannii	2	(0.5)	2	(1.8)	4	(0.8)	<0.05
Enterobacter cloacae	1	(0.2)	3	(2.7)	4	(0.8)	>0.05
Serratia marcescens	4	(0.9)	-		4	(0.8)	<0.05
Klebsiella oxytoca	2	(0.5)	1	(0.9)	3	(0.6)	>0.05
Enterobacter aerogenes	1	(0.2)	2	(1.8)	3	(0.6)	<0.05
Streptococcus agalactiae	2	(0.5)	-		2	(0.4)	
Stenotrophomonas maltophilia	2	(0.5)	-		2	(0.4)	
Haemophilus influenzae	-		1	(0.9)	1	(0.2)	
Enterococcus sp.	1	(0.2)	-		1	(0.2	
Moraxella catarrhalis	1	(0.2)	-		1	(0.2)	



Resim 1. Mukoid koloni oluşturan *Pseudomonas aeruginosa*.

filaktik antibiyotik almıyordu. Patojen olarak değerlendirilen etkenlerin izole edildiği hastalar klinik ve laboratuvar değerlendirme sonuçlarına göre uygun antibiyotik profilaksisi almaktaydı (5).

Bakterilerde saptanan fenotipik farklılıklar: Kültürlerin değerlendirilmesinde bazı örneklerde mukoid *P. aeruginosa* (Resim 1) ve küçük koloni varyantı gösteren *S. aureus* saptandı (Resim 2).



Resim 2. Küçük koloni varyantı oluşturan *Staphylococcus aureus*.

Grup I'de yer alan *P. aeruginosa* türlerinden 15 (%27.8)'i mukoid ve kapsüllüyken; Grup II'de saptanan tüm *P. aeruginosa* izolatlarının koloni morfolojisi normal görünümdeydi. Mukoid formda *P. aeruginosa* görülmesi açısından Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Grup I'de yer alan *S. aureus* türlerinden 45 (%46.9)'i küçük koloni varyantı şeklinde, atipik görünüşteyken; Grup II'de saptanan stafilokok izolatlarının 4 (%26.7)'ü atipik koloni morfolojisine sahipti. Küçük koloni varyantı görülme oranı Grup I'de anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

Hastalardan üçüncü sıklıkla izole edilen *Enterobacteriaceae* üyesi bakterilerde fenotipik fark gözlenmedi.

İrdeleme

KF'de en önemli mortalite ve morbidite nedeni, tekrarlayan akciğer infeksiyonlarıdır. Solunum sekresyonlarındaki viskozite artışı, solunum yollarında çeşitli mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olmakta, kolonizan mikroorganizmaların aspirasyonu tekrarlayan akciğer infeksiyonlarına kaynak oluşturmaktadır (6-8). Hastalarda solunum yolu infeksiyonları genellikle polimikrobiyaldir. En sık rastlanan mikroorganizmalar *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* ve *Burkholderia cepacia*'dır (6,9). Bu çalışma, hastanemizde rastlanan KF hastalarının genel özellikleri ve bu grup hastalarda solunum yolunda en sık rastlanan mikroorganizmaların irdelenmesi amacıyla yapıldı. Çalışma düzenlenirken hastalarda rastlanan farklılıkları karşılaştırmak amacıyla irdelenen hasta grupları, eski tanılı hastalar (Grup I) ve çalışma süresince tanı almış yeni hastalar (Grup II) olarak gruplandırıldı.

KF'nin her iki cinste de benzer oranlarda görüldüğü bildirilmektedir (10,11). Bu çalışmada da KF'nin her iki cinste benzer oranda görüldüğü saptanmıştır. Bir süredir takibimizde olan Grup I'deki hastaların yaş ortalaması beklendiği gibi Grup II'de yer alanlara göre daha yüksek saptanmıştır.

Akciğer infeksiyonu düşünüldüğünde etken mikroorganizmaların saptanması için en kolay alınan ve eğer kaliteli bir örnekse tanı değeri yüksek olan örnek balgamdır. Ancak KF'li

küçük çocuklarda balgam örneği alabilmek oldukça güçtür. Balgam örneği alınamayan bu hastalarda boğaz kültüründe saptanan patojenler, alt solunum yolu etkenlerini öngörmede anlamlı hale gelmektedir. Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların yaş ortalaması 4.37 olarak bulunmuş olup, çoğundan balgam örneği alınamamıştır.

KF hastalarının solunum yolu örneklerinden en sık izole edilen mikroorganizmanın *S. aureus* olduğu bildirilmektedir (12). *P. aeruginosa* izolasyonu oranları da %13-80 olarak değişmektedir (1,4,7). Bizim araştırmamızda da en sık *S. aureus*, ikinci sıklıkla *P. aeruginosa* izole edilmiştir. Her iki etkenin de izolasyon oranlarının eski hastaların olduğu Grup I'de diğer gruba göre anlamlı oranda yüksek olduğu bulunmuştur.

KF hastalarında en sık rastlanan patojenler olan *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'da kolonizasyon süresi uzadıkça, bakterinin kolonizasyonunu kolaylaştıran, immün sistemden kaçmasına ve antimikrobiyal sağaltıma dirençli olmasına neden olan farklı fenotipte adaptif formlara rastlanmaktadır (13). Bakteride savunma mekanizması olarak sayılabilecek bu atipik morfolojiye sahip formlar *S. aureus*'ta küçük koloni varyantı *P. aeruginosa*'da alginat üreten kapsüllü, mukoid formlar şeklinde görülmektedir. *P. aeruginosa*'da KF fenotipi olarak adlandırılan bu atipik formlar bakterinin solunum yollarından eradikasyonunu zorlaştıran biyofilm oluşumuyla ilgilidir. *S. aureus*'ta saptanan küçük koloni varyantı şeklinde atipik fenotip %24-55 oranında bildirilmektedir (14-16). Bizim çalışmamızda Grup I ve II'de küçük koloni varyantı görülme oranı sırasıyla %46.9 ve %26.7 olarak bulunmuş olup, eski tanı almış hastalarda atipik *S. aureus* izolatları anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. *P. aeruginosa* izolatları için %54 oranında biyofilm oluşturabileceği bildirilmektedir (17). Bu çalışmada Grup I'de %27.8 oranında KF fenotipinde *P. aeruginosa* saptanırken Grup II'de saptanan tüm izolatların koloni morfolojisi normal görünümdeydi ($p<0.05$). Literatürde belirtilmiş olduğu gibi kronik hastalarda mukoid izolatların daha sıklıkla saptandığı tespit edildi.

Sonuç olarak, çalışmamızda saptanan ve fenotipik farklılıklar gösteren mikroorganizmalarda daha kapsamlı çalışmalarla genotipik farklılıkların da gösterilmesi anlamlı olacaktır. Saptanan genotipik farklılıkların, tedavide kullanılabilecek farklı tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde yol gösterici rol oynayarak geleceğe ışık tutması olasıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Gaspar MC, Couet W, Olivier JC, Pais AA, Sousa JJ. Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis lung disease and new perspectives of treatment: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32(10): 1231-52. [CrossRef]
2. Accurso FJ. Update in cystic fibrosis 2007. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(10): 1058-61. [CrossRef]
3. Karakoç F, Karadağ B, Erdoğan T, Kut A, Dağlı E. Kistik fibrozisli hastaların klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımı. *Türk Pediatri Arşivi.* 2002; 37(1): 19-24.
4. Montagna MT, Barbuti G, Paglionico F, *et al.* Retrospective analysis of microorganisms isolated from cystic fibrosis patients in Southern Italy, 2002-2010. *J Prev Med Hyg.* 2011; 52(4): 209-14.
5. Doğru Ersöz D, ed. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Derg.* 2011; 12(Suppl. 2): 27-30. [CrossRef]
6. Moss RB. Cystic fibrosis: pathogenesis, pulmonary infection, and treatment. *Clin Infect Dis.* 1995; 21(4): 839-51. [CrossRef]
7. Masoud-Landgraf L, Zarfel G, Kaschnigg T, *et al.* Analysis and characterization of Staphylococcus aureus small colony variants ısolated from cystic fibrosis patients in Austria. *Curr Microbiol.* 2016; 72(5): 606-11. [CrossRef]
8. Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. *Br Med Bull.* 2009; 89(1): 93-110. [CrossRef]
9. Erdem M, Zorlu P, Acar M, Şenel S. Kistik fibrozisli hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2013; 7(3): 134-7.
10. Timurağaoğlu L, Şen V, Gürkan MF. Kistik fibrozisli çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi. *Archives of Pediatrics.* 2016; 1(1): 21-6.
11. Montagna MT, Barbuti G, Paglionico F, *et al.* Retrospective analysis of microorganisms isolated from cystic fibrosis patients in Southern Italy, 2002-2010. *J Prev Med Hyg.* 2011; 52(4): 209-14.
12. Semczuk K, Dmeńska H, Dzierzanowska D, Kołodziejczyk M, Gabińska E, Zareba H. [The analysis of the isolated microorganisms from the respiratory tract of cystic fibrosis patients treated in Children's Memorial Health Institute 1999-2002]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2005; 73(1): 41-7. Lehçe.
13. Sadowska B, Bonar A, von Eiff C, *et al.* Characteristics of Staphylococcus aureus, isolated from airways of cystic fibrosis patients, and their small colony variants. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002; 32(3): 191-7. [CrossRef]
14. Wolter DJ, Emerson JC, McNamara S, *et al.* Staphylococcus aureus small-colony variants are independently associated with worse lung disease in children with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(3): 384-91. [CrossRef]
15. Semczuk K, Dzierianowska-Fangrat K, Dmeńska H, Dzierzanowska D. [The frequency of small colony variants of Staphylococcus aureus strains isolated from children with cystic fibrosis]. *Med Dosw Mikrobiol.* 2008; 60(4): 319-28. Lehçe.
16. Uludağ Altun H, Şener B. Biyofilm infeksiyonları ve antibiyotik direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2008; 39(2): 82-8.
17. Mutlu R, Eren Topkaya A. Kistik fibrozlu hastaların solunum yolu örneklerinden elde edilen Pseudomonas aeruginosa izolatlarının çeşitli virülans faktörlerine kurkuminin etkisi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2017; 47(3): 106-13.